

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07B 37/10 // C07D 245/02, 313/00, 321/00, 323/00, 327/10, 491/056	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/40047 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. August 1999 (12.08.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00674 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. Februar 1999 (02.02.99) (30) Prioritätsdaten: 198 04 673.1 6. Februar 1998 (06.02.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): STU- DIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FÜRSTNER, Alois [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr (DE). SEIDEL, Günter [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr (DE). RUMBO, Antonio [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr (DE). MATHES, Christian [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr (DE). (74) Anwälte: VON KREISLER, Alek usw.; Deichmannhaus am Hauptbahnhof, Bahnhofsvorplatz, D-50667 Köln (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: METHODS FOR PREPARING MACROCYCLIC PRODUCTS BY RING-CLOSING DIENE METATHESIS		
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR DARSTELLUNG MAKROCYCLISCHER PRODUKTE DURCH RINGSCHLIESSENDE DIEN-METATHESE		
(57) Abstract <p>The invention relates to methods for preparing macrocyclic products with 9 or more ring atoms by ring-closing diene metathesis of suitable diene substrates. The diene substrates can be converted into cycloalkynes or into cycloalkadienes by cyclodimerisation, depending on the particular reaction conditions. Any alkyne metathesis catalyst can be used as the catalyst, regardless of whether they are heterogeneously or homogeneously present in the reaction medium. The preferred catalysts or pre-catalysts are transition metal alkylidene complexes, transition metal compounds which form alkylidene complexes under the reaction conditions, and transition metal compounds with metal-metal triple bonds. The method can be carried out with numerous functional groups, solvents and additives. The macrocyclic cycloalkynes or cycloalkadienes formed can be converted into numerous secondary products using known methods, especially macrocyclic cycloalkenes with a uniform configuration of the double bond, and used e.g. for synthesising epothilone or epothilone analogues.</p>		
(57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Darstellung von makrocyclischen Produkten mit 9 oder mehr Ringatomen durch ringschliessende Metathese von geeigneten Dien-Substraten. Die Dien-Substrate können je nach den Reaktionsbedingungen zu Cycloalkinen, oder durch Cyclodimerisierung zu Cycloalkadienen umgesetzt werden. Als Katalysatoren eignen sich dafür alle Alkin-Metathesekatalysatoren, unabhängig davon, ob diese im Reaktionsmedium heterogen oder homogen vorliegen. Bevorzugte Katalysatoren oder Prä-Katalysatoren sind Übergangsmetall-Alkylidinkomplexe, Übergangsmetallverbindungen, die unter Reaktionsbedingungen Alkylidinkomplexe ausbilden, und Übergangsmetallverbindungen mit Metall-Metall Dreifachbindungen. Das Verfahren ist mit zahlreichen funktionellen Gruppen, Lösungsmitteln und Additiven durchführbar. Die gebildeten makrocyclischen Cycloalkine oder Cycloalkadiene lassen sich durch bekannte Methoden in zahlreiche Folgeprodukte, insbesondere in makrocyclische Cycloalkene mit einheitlicher Konfiguration der Doppelbindung überführen, wie sie unter anderem zur Synthese von Epothilon oder Epothilon-Analoga genutzt werden können.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

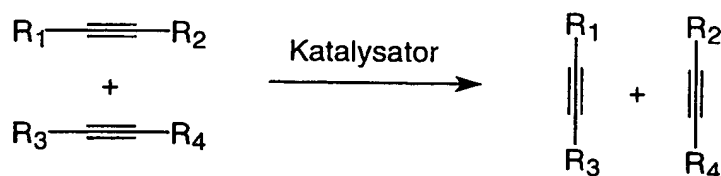
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

VERFAHREN ZUR DARSTELLUNG MAKROCYCLISCHER PRODUKTE DURCH RINGSCHLIESSENDE DIIN-METATHESE

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Darstellung von makrocyclischen Produkten mit 9 oder mehr Ringatomen durch ringschließende Metathese von Diin-Substraten.

Unter Alkinmetathese versteht man die wechselseitige Umalkyldinierung von Alkinen gemäß Schema 1.



Schema 1. Prinzip der Alkinmetathese

Reaktionen dieser Art werden in der Regel durch Metallverbindungen katalysiert (Übersichten: Schrock, R. R. *Polyhedron* **1995**, *14*, 3177; Ivin, K. J.; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, New York, **1997**, S. 192-223). Im Gegensatz zur Metathese von Alkenen, die heute ein gut etabliertes Forschungsgebiet darstellt und zahlreiche Anwendungen auf die Darstellung technisch bedeutsamer Produkte gefunden hat (Übersichten: Ivin, K. J.; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, New York, **1997**; Schuster, M. et al., *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2125), beschränkt sich die Anwendung der Alkinmetathese in der organischen Chemie auf die Darstellung spezieller Polymere (Weiss, K. et al., *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 522), die ring-öffnende Polymerisation von Cycloalkinen (Krouse, S. A. et al., *Macromolecules* **1989**, *22*, 2569; Zhang, X-P. et al., *Macromolecules* **1994**, *27*, 4627), sowie auf die Dimerisierung bzw. die Kreuzmetathese acyclischer Alkine (Kaneta, N. et al., *Chem. Lett.* **1995**, 1055; Sancho, J. et al., *J. Mol. Cat.* **1982**, *15*, 75; Villemin, D. et al., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 5139). Metathesen von Diinen führen zu polymeren Produkten durch acyclische Diinmetathese (Krouse, S. A. et al., *Macromolecules* **1989**, *22*, 2569) oder durch Cyclopolymerisation

(Fox, H. H. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2827; Koo, K.-M. et al., *Macromolecules* **1993**, *26*, 2485).

Als Katalysatoren oder Prä-Katalysatoren für Alkinmetathesen können sowohl heterogene als auch homogene Übergangsmetallverbindungen eingesetzt werden. Als katalytisch aktive Spezies werden Übergangsmetall-Alkylidin Komplexe bzw. Übergangsmetall-Carbin Komplexe angesehen (Katz, T. J. et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592), die entweder in isolierter Form den Reaktionsmischungen zugesetzt oder in situ aus geeigneten Prä-Katalysatoren gebildet werden können. Die katalytische Aktivität von Übergangsmetallverbindungen in Alkinmetathesen kann durch Zugabe geeigneter Additiva wie z.B. Phenolderivate (Mortreux, A. et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 786; Mortreux, A. et al., *J. Mol. Cat.* **1977**, *2*, 73; Villemin, D. et al., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 5139), Aluminiumalkyle (Petit, M. et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1385), oder SiO_2 (Mortreux, A. et al., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1641; Mortreux, M. et al. *J. Mol. Cat.* **1980**, *8*, 97) erhöht werden.

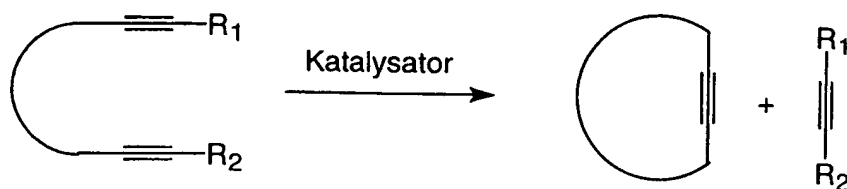
Bevorzugte Katalysatoren oder Prä-Katalysatoren für Alkinmetathesen sind $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (Mortreux, A. et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 786; Mortreux, A. et al., *J. Mol. Cat.* **1977**, *2*, 73; Villemin, D. et al. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 5139; Tsonis, C. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1992**, *46*, 359), $\text{MoO}_2(\text{acac})_2/\text{Et}_3\text{Al}$ (Petit, M. et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1385), $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$ (Mortreux, A. et al., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1641; Mortreux, M. et al. *J. Mol. Cat.* **1980**, *8*, 97), WO_3/SiO_2 (Pennella, F. et al., *Chem. Commun* **1968**, 1548), $\text{W}(\equiv\text{CCMe}_3)(\text{OR})_3$ oder $\text{Mo}(\equiv\text{CCMe}_3)(\text{OR})_3$ [$\text{R} = \text{CMe}_3$, $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, CMe_2CF_3 , $\text{CMe}(\text{CF}_3)_2$, $\text{C}(\text{CF}_3)_3$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Me}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{i-Pr}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{t-Bu}_2$] (Übersicht: Schrock, R. R. *Polyhedron* **1995**, *14*, 3177; Sancho, J. et al., *J. Mol. Cat.* **1982**, *15*, 75; Weiss, K. in *Carbyne Complexes* [Fischer, H. et al., Eds.], Verlag Chemie, Weinheim, **1988**, S. 220), $\text{Re}(\equiv\text{CCMe}_3)(=\text{NAr})[\text{OCMe}(\text{CF}_3)_2]_2$ (Schrock, R. R. et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2686; Weinstock, I. A. et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 135), $(\text{Me}_3\text{CO})_3\text{W}\equiv\text{W}(\text{OCMe}_3)$ oder $(\text{Me}_3\text{CO})_3\text{Mo}\equiv\text{Mo}(\text{OCMe}_3)$ (Schrock, R. R. *Polyhedron* **1995**, *14*, 3177; Krouse, S. A. et al., *Macromolecules* **1989**, *22*, 2569; Zhang, X-P. et al., *Macromolecules* **1994**, *27*, 4627), und Komplexe die

eine $\text{Re}\equiv\text{Re}$ Dreifachbindung enthalten (Diefenbach S. P. **US 4,698,451**, 06. Okt. 1987; *Chem. Abstr.* **1988**, 108, 40092m).

In der Literatur sind sowohl Diine als auch Cycloalkine bisher nur als Ausgangsmaterialien für Polymerisationsreaktionen via Alkinmetathese eingesetzt worden. Überraschenderweise fanden wir jedoch, daß sich Diine entsprechender Kettenlänge als Substrate in Gegenwart geeigneter Katalysatoren mit hoher Selektivität zu Cycloalkinen schließen lassen, sofern die gebildeten Cycloalkine 12 oder mehr Ringatome aufweisen (Schema 2).

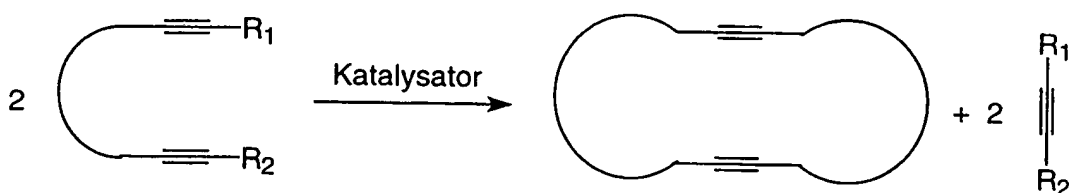
Ferner hat sich herausgestellt, daß sich Diine entsprechender Kettenlänge als Substrate in Gegenwart geeigneter Katalysatoren mit hoher Selektivität auch zu Cycloalkinen mit 9-11 Ringatomen schließen lassen, sofern die Diin-Substrate durch ein oder mehrere strukturelle Elemente konformativ für den Ringschluß prä-organisiert sind. Die genannten strukturellen Elemente umfassen rigide Rückgrade, anellierte Ringe, prä-existierende Doppelbindungen, Wasserstoffbrückenbindungen, geminale Dialkylgruppen, Koordination an Metallzentren, chirale Zentren, supramolekulare Strukturen.

Dieser gegenüber den bisher verwendeten Verfahren zur Darstellung von Cycloalkinen verbesserte und verkürzte Zugang zu dieser Substanzklasse ist von Bedeutung, da diverse Cycloalkine selbst als Antibiotika von Interesse sind (cf. Nicolaou K. C. *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1453), und sich durch bestehende Methoden in andere makrocyclische Produkte von wirtschaftlicher Relevanz wie z. B. Pharmaka, Pheromone, Agrochemikalien, Kronenether, Geruchsstoffe, Parfuminhaltsstoffe oder Geschmacksstoffe umsetzen lassen.



Schema 2. Prinzip der Darstellung von makrocyclischen Cycloalkinen durch Metathese geeigneter Diin-Substrate.

Die Selektivität dieser Reaktion hängt im einzelnen von der Struktur der Substrate, dem verwendeten Katalysator, den Reaktionsbedingungen, sowie der Ringspannung im erzeugten Cycloalkin ab. Die Bildung der Cycloalkine wird bei Durchführung der Reaktion bei hoher Verdünnung in einem organischem Lösungsmittel, das den Katalysator nicht desaktiviert, begünstigt. Bei der Wahl der Konzentration des Substrates im Reaktionsmedium ist dessen „effective molarity parameter“ zu berücksichtigen (Mandolini, L. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1986, 22, 1). Bei höherer Konzentration können mit Hilfe der vorliegenden Erfindung durch Cyclodimerisierung der Diin-Substrate gemäß Schema 3 auch Cycloalkadiin Produkte erhalten werden.



Schema 3. Prinzip der Darstellung von makrocyclischen Cycloalkadiinen durch Cyclodimerisierung geeigneter Diin-Substrate.

Als Katalysatoren oder Prä-Katalysatoren kommen in der vorliegenden Erfindung alle in Alkin-Metathesen aktiven Metallverbindungen in Betracht, unabhängig davon, ob sie im Reaktionsmedium homogen oder heterogen vorliegen. Die Katalysatoren können in isolierter Form eingesetzt oder in situ im Reaktionsmedium aus geeigneten Vorläufern erzeugt werden. Die eingesetzte Katalysatormenge ist nicht kritisch, wobei bevorzugte Katalysatormengen im Bereich von 0.01 - 10% bezogen auf das eingesetzte Substrat liegen.

Als bevorzugte Katalysatoren oder Prä-Katalysatoren dienen Übergangsmetall-Alkylidinkomplexe, Übergangsmetallverbindungen, die unter Reaktionsbedingungen Alkylidinkomplexe ausbilden, und Übergangsmetallverbindungen mit Metall=Metall Dreifachbindungen.

Die im folgenden Text verwendeten Abkürzungen bedeuten: i-Pr = Isopropyl; t-Bu = tertiär Butyl; Ph = Phenyl; acac = Acetylacetonat; Ar = Aryl; gem = geminal; Me = Methyl.

Besonders bevorzugte Katalysatoren oder Prä-Katalysatoren sind Komplexe des allgemeinen Typs $M(\equiv CR^1)(OR^2)_3$, mit

$M = Mo, W$

$R^1 = C1-C20$ Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkylthio, Dialkylamino, bevorzugt CMe_3 , Ph

$R^2 = C1-C20$ Alkyl, Aryl, bevorzugt CMe_3 , $CH(CF_3)_2$, CMe_2CF_3 , $CMe(CF_3)_2$, $C(CF_3)_3$, $C_6H_3Me_2$, $C_6H_3i-Pr_2$, $C_6H_3t-Bu_2$

Besonders bevorzugte Katalysatoren oder Prä-Katalysatoren sind ebenfalls Komplexe des allgemeinen Typs $Re(\equiv CR^1)(=NAr)(OR^2)_2$, mit

$R^1 = C1-C20$ Alkyl, Aryl, Alkenyl, bevorzugt CMe_3 , Ph

$Ar = C6-C20$ Aryl

$R^2 = C1-C20$ Alkyl, Aryl, bevorzugt CMe_3 , $CH(CF_3)_2$, CMe_2CF_3 , $CMe(CF_3)_2$, $C(CF_3)_3$, $C_6H_3Me_2$, $C_6H_3i-Pr_2$, $C_6H_3t-Bu_2$

Besonders bevorzugte Katalysatoren oder Prä-Katalysatoren sind ebenfalls Komplexe des allgemeinen Typs $(RO)_3M \equiv M(OR)_3$, mit

$M = Mo, W$

$R = C1-C20$ Alkyl, bevorzugt CMe_3 , $CH(CF_3)_2$, CMe_2CF_3 , $CMe(CF_3)_2$, $C(CF_3)_3$

Bevorzugte Katalysatoren, die in situ im Reaktionsmedium erzeugt werden, entstehen aus Gemischen von $Mo(CO)_6$ und Phenolen. Besonders bevorzugte Katalysatoren entstehen bei Verwendung elektronenarmer Phenole wie Trifluormethylphenol, Bis(trifluormethyl)phenol, Fluorphenol, Difluorphenol, Pentafluorphenol, Chlorphenol, Dichlorphenol, Pentachlorphenol. Das Verhältnis $Mo(CO)_6$: Phenol ist nicht kritisch; bevorzugte Verhältnisse $Mo(CO)_6$: Phenol liegen im Bereich von 1:1 bis 1:1000.

Bevorzugte Katalysatoren, die in situ im Reaktionsmedium erzeugt werden, entstehen ferner aus Gemischen von $M[N(R')Ar]_3$ und Halogenverbindungen vom Typ R^2EX_2 oder R^3SiX , wobei

$M = Mo, W$

$R^1 = C1-C20$ Alkyl, sekundär-Alkyl (sec-Alkyl), tertiär-Alkyl (t-Alkyl), Cycloalkyl, bevorzugt t-Bu

$Ar = C6-C20$ Aryl, bevorzugt C_6H_5 , C_6H_4Me , $C_6H_3Me_2$, $C_6H_3(i-Pr)_2$, $C_6H_3(t-Bu)_2$, $C_6H_2Me_3$

$R^2 = H, F, Cl, Br, I, C1-C20$ Alkyl, Aryl

$E = C, Si$

$R^3 = C1-C20$ Alkyl, Aryl, bevorzugt Methyl

$X = F, Cl, Br, I$

Für die Darstellung von Verbindungen des Typs $M[N(R')Ar]_3$ siehe: C. E. Laplaza et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8623.

Die in der vorliegenden Erfindung als Substrate verwendeten Diine können eine oder mehrere funktionelle Gruppen in Form von Substituenten an der Kette oder Heteroatomen innerhalb der Kette enthalten. Dies umfaßt unter anderem verzweigte oder unverzweigte Alkylreste, aromatische oder nicht aromatische carbocyclische Ringe, aromatische oder nicht aromatische Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefel- oder Phosphorhaltige heterocyclische Ringe, Carbonsäuren, Ester, Ether, Epoxide, Silylether, Thioether, Thioacetale, Disulfide, Alkohole, Anhydride, Imine, Silylether, Silylenolether, Ammoniumsalze, Amine, Amide, Nitrile, Perfluoralkyl-Gruppen, gem-Dialkylgruppen, Alkene, Halogene, Ketone, Ketale, Aldehyde, Acetale, Carbamate, Carbonate, Urethane, Harnstoffe, Sulfonate, Sulfone, Sulfonamide, Sulfoxide, Phosphate, Phosphonate, Nitro-Gruppen, Organosilan-Einheiten oder Metallzentren. Die Anwesenheit der genannten funktionellen Gruppen in den Substraten kann die Bildung der makrocyclischen Cycloalkinprodukte begünstigen. Repräsentative Beispiele sind in Tabelle 1 und in den Beispielen zusammengefaßt.

Die als Substrate verwendeten Diine können durch strukturelle Elemente wie z.B. chirale Zentren, Wasserstoffbrückenbindungen, supramolekulare Strukturen,

rigide Rückgrade, Koordination an Metallzentren konformativ für den Ringschluß prä-organisiert sein. Es können auch Substrate verwendet werden, die keines dieser strukturellen Elemente aufweisen und daher konformativ flexibel sind. Die Substrate können in trägergebundener Form vorliegen.

Bevorzugte Substrate sind Diine mit $R_1, R_2 \neq H$. Besonders bevorzugte Substrate sind solche Diine, bei denen die Reste R_1 und R_2 in Schemata 2 und 3 so gewählt werden, daß ein niedrigmolekulares und damit leicht flüchtiges Alkin $R_1C \equiv CR_2$ (z. B. 2-Butin, 2-Hexin, 3-Hexin) als Nebenprodukt der Bildung des makrocyclischen Cycloalkins entsteht.

Die Reaktionen werden so durchgeführt, daß die jeweiligen Substrate mit dem homogenen oder heterogenen Katalysator in Kontakt gebracht werden. In der Regel geschieht dies durch Vermischen einer Lösung oder Suspension des Substrates mit einer Lösung oder Suspension des Katalysators. Je nach verwendetem Katalysator und Substrat kann die Reaktionstemperatur schwanken, wobei bevorzugt bei -30°C bis $+200^\circ\text{C}$ gearbeitet wird. Die Reaktionszeit ist nicht kritisch und kann zwischen wenigen Minuten und einigen Tagen liegen. Die Reaktionen werden bevorzugt unter Schutzgasatmosphäre (z. B. Argon, Stickstoff, Helium) durchgeführt.

Im allgemeinen werden für ringschließende Diinmetathesen zu makrocyclischen Cycloalkinen Kohlenwasserstoffe (z. B. Hexan, Octan, Petrolether, Toluol, Xylole, Cumol, Decalin) oder halogenierte Kohlenwasserstoffe (z. B. Chlorbenzol, Brombenzol, Fluorbenzol, Trifluormethylbenzol, Dichlorbenzol, Trichlorbenzol, Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dichlorethan) als Lösungsmittel bevorzugt. Bei Wahl geeigneter Katalysatoren sind auch andere Lösungsmittel wie z. B. Acetonitril, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Dimethoxyethan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Phenol einsetzbar. Auch Mischungen dieser Lösungsmittel können verwendet werden.

Die Reaktionen können bei Drücken kleiner als Atmosphärendruck durchgeführt werden. Das Anlegen von Unterdruck kann zum Entfernen flüchtiger Nebenprodukte $R_1C \equiv CR_2$ führen und so die erreichte Ausbeute an Cycloalkin ver-

bessern. Der jeweils anwendbare Unterdruck richtet sich nach den spezifischen Eigenschaften des Substrats, des gebildeten Cycloalkins, des als Nebenprodukt gemäß Schemata 2 und 3 anfallenden Alkins $R_1C\equiv CR_2$, des verwendeten Lösungsmittels, sowie etwaiger Additiva. Auch durch das Durchleiten eines inerten Gasstromes durch die Reaktionslösung kann das niedermolekulare Nebenprodukt $R_1C\equiv CR_2$ aus dem Reaktionsgemisch ausgetrieben und so die Ausbeute an Cycloalkin verbessert werden.

Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische und die Reinigung der Produkte ist nicht kritisch und richtet sich nach den jeweiligen physikalischen Eigenschaften der erzeugten Produkte und/oder der unumgesetzten Substrate. Bevorzugte Aufarbeitungs- und Reinigungsmethoden sind Destillation, Sublimation, Kristallisation, Chromatographie, Filtration, und Extraktion.

Die gemäß der vorliegenden Erfindung zugänglichen makrocyclischen Cycloalkine können für die Synthese zahlreicher Folgeprodukte genutzt werden, z. B. durch Reduktion, Oxidation, oder Cycloaddition der Dreifachbindung, sowie durch Additionen an die Dreifachbindung. Von besonderer Bedeutung ist die Möglichkeit, daß die durch die vorliegende Erfindung zugänglichen makrocyclischen Cycloalkine durch geeignete Reaktionen (z.B. Halbhydrierung, Hydrometallierung, Carbometallierung) zu makrocyclischen Cycloalkenen mit einheitlicher Konfiguration der Doppelbindung umgesetzt werden können.

Makrocyclische Cycloalkene mit einheitlicher Konfiguration der Doppelbindung sind in der Regel durch Ringschluß-Metathese von Dienen (RCM) nicht direkt zugänglich. RCM liefert meist Gemische der jeweiligen (E)- und (Z)-Isomere, wobei häufig das (E)-Isomere bevorzugt entsteht (Schuster M. al. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2125; Fürstner, A. *Topics in Catalysis* **1997**, *4*, 285; Fürstner, A. et al. *Synthesis* **1997**, 792). Die vorliegende Erfindung ermöglicht es jedoch, makrocyclische, (Z)-konfigurierte Cycloalkene selektiv darzustellen, indem die durch ringschließende Metathese von Diinen erhaltenen Cycloalkine mit Hilfe geeigneter Reaktionen wie z. B. Halbhydrierung oder Hydrometallierung/ Protonierung (Übersichten: March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th Ed., Wiley, New York, **1992**, S. 771ff; Marvell, E. N. et al. *Synthesis* **1973**, 457;

Fürstner, A. et al. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2332) umgesetzt werden. Dabei können die durch die vorliegende Erfindung zugänglichen Cycloalkine zunächst isoliert und im Anschluß nach einer geeigneten Methode in das (Z)-konfigurierte Cycloalken überführt werden. Alternativ können die Bildung des makrocyclischen Cycloalkins durch ringschließende Alkinmetathese eines Diin-Substrats sowie dessen Überführung in ein makrocyclisches, (Z)-konfiguriertes Cycloalken in einem einzigen Reaktionsansatz im Sinn eines integrierten chemischen Verfahrens sukzessive durchgeführt werden.

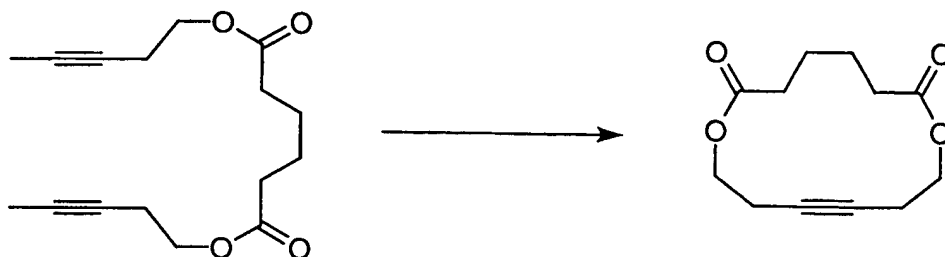
Makrocyclische Cycloalkene mit (Z)-konfigurierter Doppelbindung werden vielfach als Antibiotika, Pharmaka für die Human- oder Veterinärmedizin, Pheromone, Geruchsstoffe, Parfüminhaltsstoffe etc. eingesetzt. Ein repräsentatives Beispiel für die Synthese eines pharmazeutisch relevanten makrocyclischen Produkts durch Oxidation eines makrocyclischen Cycloalkens sind Epothilon bzw. Analoga dieser Verbindung. Wird das zur Synthese von Epothilon bzw. dessen Analoga benötigte makrocyclische, (Z)-konfigurierte Cycloalken durch RCM dargestellt, so fallen in der Regel (E)/(Z)-Gemische an, von denen jedoch nur das jeweilige (Z)-Alken durch Epoxidierung der Doppelbindung in Epothilon bzw. in Analoga dieses Naturstoffs mit korrekter Konfiguration der stereogenen Zentren des gebildeten Epoxids überführt werden kann (Nicolaou, K. C. et al. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2554; Meng, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2733; Taylor, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 2061; Schinzer, D. et al. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 543; Yang, Z. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170; Bertinato, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8000; Nicolaou, K. C. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960; Nicolaou K. C. et al. *Nature* **1997**, *387*, 268; Nicolaou, K. C. et al. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1957; Nicolaou K. C. et al., *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181). Diese und verwandte Synthesen lassen sich mit Hilfe der vorliegenden Erfindung durch Bildung des makrocyclischen Cycloalkins und dessen anschließende Halb-reduktion zum (Z)-Cycloalken stereoselektiv gestalten und damit erheblich verbessern.

Die im folgenden angeführten Beispiele beschreiben prototypische Ringschlußreaktionen von Diinen zu makrocyclischen Produkten mit Hilfe von Alkin-Meta-

these Katalysatoren unter bevorzugten Bedingungen, sollen jedoch in keiner Weise den Umfang, die Anwendungsbreite oder die Vorteile der vorliegenden Erfindung einschränken.

BEISPIEL 1

Cyclisierung von Hexandicarbonsäure bis(3-pentynyl)ester



In einer Apparatur bestehend aus einem Zweihalskolben mit aufgesetzter Destillationsbrücke und einer auf -78°C gekühlten Vorlage wird eine Lösung von Hexandicarbonsäure bis(3-pentynyl)ester (155 mg, 0.56 mmol) in 1,2,4-Trichlorbenzol (30 mL) mit $\text{W}(\equiv\text{CCMe}_3)(\text{OCMe}_3)_3$ (8 mg) versetzt. Man evakuiert die Apparatur auf 20 mbar und erhitzt das Reaktionsgemisch auf 80°C . Nach 4h wird weiteres $\text{W}(\equiv\text{CCMe}_3)(\text{OCMe}_3)_3$ (8 mg) nachgegeben und die Lösung anschließend 13h bei $80^{\circ}\text{C}/20$ mbar gerührt. Abdestillieren des Lösungsmittels im Hochvakuum und säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Eluationsmittel Hexan/Ethylacetat 4:1) ergibt das Cycloalkin als farblose Kristalle (100 mg, 79%). $\text{Mp} = 106\text{-}107^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4.14$ (t, 4H, $J = 5.5$), 2.53 (t, 4H, $J = 5.6$), 2.40 (m, 4H), 1.76 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 173.0, 77.8, 62.4, 34.8, 24.9, 19.0$. MS, m/z (rel Intensität): 224 (< 1), $[\text{M}^+]$, 179 (< 1), 166 (1), 152 (1), 137 (1), 129 (3), 111 (7), 101 (4), 78 (100), 66 (21), 55 (10), 41 (8). $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (224.3) ber.: C 64.24. H 7.18; gefunden: C 64.14. H 7.15.

BEISPIEL 2

Cyclisierung von Hexandicarbonsäure bis(3-pentynyl)ester

Eine Lösung von Hexandicarbonsäure bis(3-pentynyl)ester (105 mg) und $\text{W}(\equiv\text{CCMe}_3)(\text{OCMe}_3)_3$ (11 mg) in Toluol (20 mL) wird 1h bei 80°C unter Ar gerührt. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, reinigt den

verbleibenden Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 4/1), und erhält das gewünschte Cycloalkin als farblose Kristalle (59 mg, 69 %).

Analytische Daten wie unter Beispiel 1 angeführt.

BEISPIEL 3

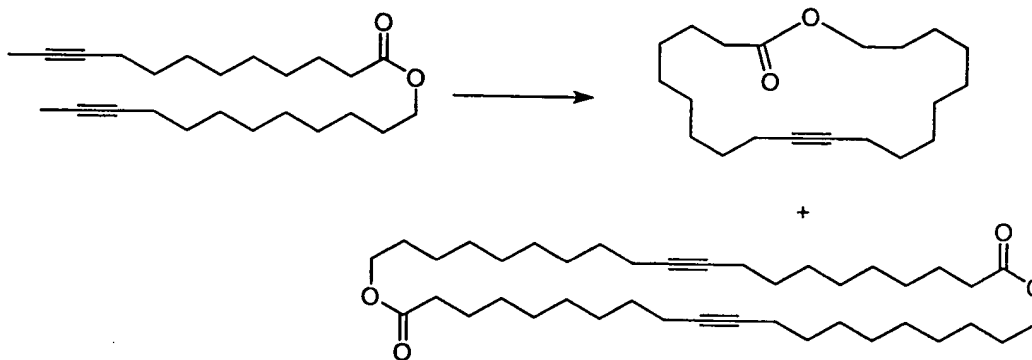
Cyclisierung von Hexandicarbonsäure bis(3-pentynyl)ester

Eine Lösung von Hexandicarbonsäure bis(3-pentynyl)ester (121 mg) und $W(\equiv CMe_3)(OCMe_3)_3$ (12 mg) in Chlorbenzol (20 mL) wird 2 h bei 80°C unter Ar gerührt. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, reinigt den verbleibenden Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 4/1), und erhält das gewünschte Cycloalkin als farblose Kristalle (70 mg, 73 %).

Analytische Daten wie unter Beispiel 1 angeführt.

BEISPIEL 4

Cyclisierung und Cyclodimerisierung von 10-Dodecin-1-yl 10-dodecinoat



Eine Lösung von 10-Dodecin-1-yl 10-dodecinoat (139 mg, 0.39 mmol) und $W(\equiv CMe_3)(OCMe_3)_3$ (9 mg) in Chlorbenzol (50 mL) wird 10h auf 80°C erhitzt.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Säulenchromatographie des Rückstandes (Hexan/Ethylacetat 20/1) erhält man das Cycloalkin als farblose Kristalle (62 mg, 52%), sowie das Cycloalkadiin (Cyclodimerisierungsprodukt) als farbloses, kristallines Produkt.

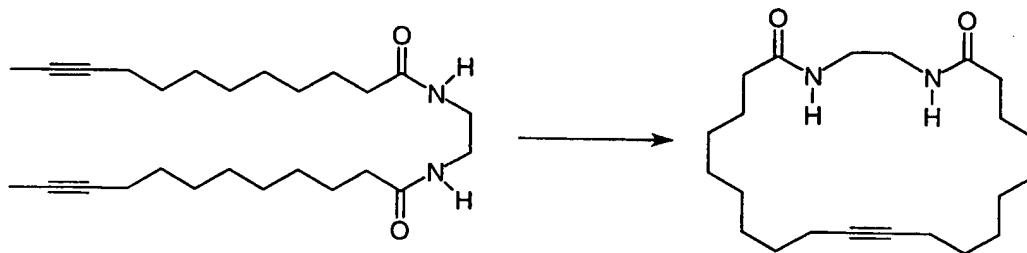
Daten des Cycloalkins: 1H -NMR: δ = 4.12 (t, 2H, J = 5.8), 2.32 (t, 2H, J = 6.8), 2.16 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), [1.46 (m), 1.32 (m); 18H].- ^{13}C -NMR: δ = 173.8,

80.7, 80.5, 63.9, 34.6, 29.39, 29.36, 29.2, 28.8 (2C), 28.6 (2C), 28.4 (2C), 28.3, 28.1, 25.9, 25.3, 18.5, 18.4.- MS, m/z (rel. Intensität): 306 (35) [M⁺], 277 (4), 264 (5), 250 (3), 209 (6), 192 (19), 178 (34), 164 (40), 149 (24), 135 (54), 121 (61), 107 (43), 95 (71), 81 (97), 67 (98), 55 (100), 41 (82), 29 (25). C₂₀H₃₄O₂ (306.5) ber.: C 78.37. H 11.19; gefunden: C 77.55. H 11.07.

Daten des Cycloalkadiins: ¹H-NMR: δ = 4.07 (t, 4H, J = 6.6), 2.29 (t, 4H, J = 7.4), 2.14 (m, 8H), 1.62 (m, 8H), 1.47 (m, 8H), 1.4-1.2 (36H).- ¹³C-NMR: δ = 173.9, 80.27, 80.25, 64.3, 34.4, 29.3, 29.1, 29.06, 28.98, 28.96, 28.88, 28.62, 28.57, 25.9, 25.0, 18.7.- MS, m/z (rel. Intensität): 612 (99) [M⁺], 584 (7), 557 (5), 515 (6), 469 (5), 401 (8), 387 (11), 373 (13), 359 (18), 345 (19), 147 (16), 135 (26), 121 (32), 107 (33), 95 (65), 81 (88), 67 (87), 55 (100).

BEISPIEL 5

Cyclisierung von N,N-Bis(10-dodecinoyl)ethan-1,2-diamin



Eine Suspension von N,N-Bis(10-dodecinoyl)ethan-1,2-diamin (142 mg, 0.34 mmol) und W(≡CCMe₃)(OCMe₃)₃ (8 mg) in Chlorbenzol (20 mL) wird 3h bei 80°C gerührt. Durch Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man das Cycloalkin. Eine analytisch reine Probe wird durch Extraktion des Katalysators aus dem Produkt erhalten. MS m/z (rel. Intensität): 362 (82) [M⁺], 334 (17), 319 (9), 303 (8), 279 (7), 265 (7), 249 (9), 237 (16), 221 (22), 206 (14), 178 (13), 168 (13), 154 (10), 135 (14), 126 (10), 95 (40), 81 (51), 67 (67), 55 (91), 44 (79), 41 (73), 30 (100).

BEISPIEL 6

Cyclisierung von Hexandicarbonsäure bis(3-pentinyl)ester in THF

Eine Lösung von Hexandicarbonsäure bis(3-pentynyl)ester (89 mg) und $W(\equiv CMe_3)(OCMe_3)_3$ (18 mg) in Tetrahydrofuran (15 mL) wird 22 h unter Ar zum Rückfluß erhitzt. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, reinigt den verbleibenden Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 4/1), und erhält das gewünschte Cycloalkin als farblose Kristalle (46 mg, 64 %). Analytische Daten wie unter Beispiel 1 angeführt.

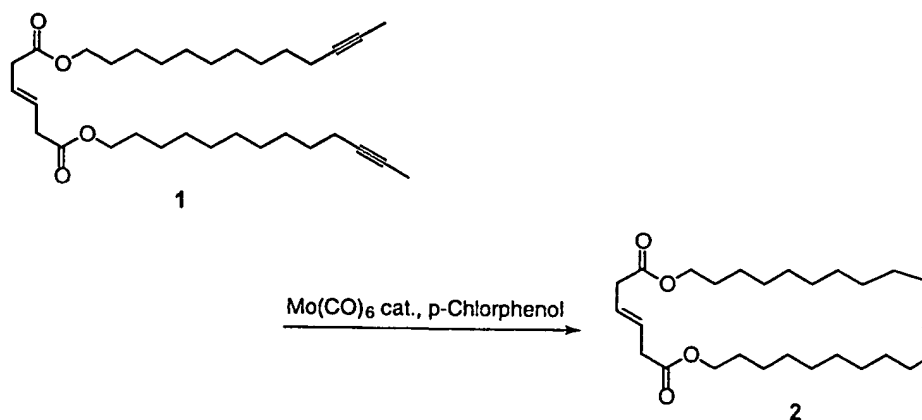
BEISPIEL 7

Cyclisierung von Hexandicarbonsäure bis(3-pentynyl)ester mit $W(\equiv CPh)(OCMe_3)_3$

Eine Lösung von Hexandicarbonsäure bis(3-pentynyl)ester (271 mg) und $W(\equiv CPh)(OCMe_3)_3$ (25 mg) in Toluol (30 mL) wird 1 h unter Ar auf 80°C erwärmt. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, reinigt den verbleibenden Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 4/1), und erhält das gewünschte Cycloalkin als farblose Kristalle (134 mg, 61 %). Analytische Daten wie unter Beispiel 1 angeführt.

BEISPIEL 8

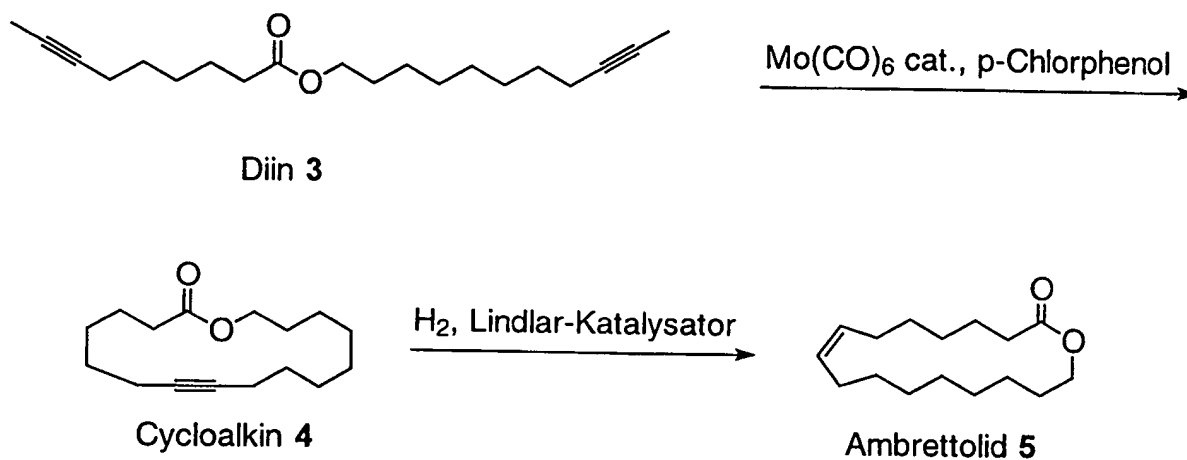
Cyclisierung mit Hilfe von $Mo(CO)_6$ /p-Chlorphenol als Alkinmetathese-Katalysator



Eine Lösung des Diin Substrats **1** (200 mg), Mo(CO)_6 (5 mg) und p-Chlorphenol (55 mg) in Chlorbenzol (75 mL) wird 3 h auf 120°C erhitzt. Während der Reaktion wird ein leichter Argon-Strom durch das Reaktionsgemisch durchgeleitet. Zur Aufarbeitung werden flüchtige Bestandteile im Vakuum abkondensiert und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Eluationsmittel Hexan/t-Butylmethylether 20/1). Man erhält das 30-gliedrige Cycloalkin **2** als farblosen Feststoff (126 mg, 70%). $^1\text{H-NMR}$: δ = 5.63 (dt, 2H), 4.01 (t, 4H), 3.00 (dd, 4H, J = 4, 1.6), 2.08 (t, 4H, J = 6.5), 1.36 (m, 8H), 1.23 (m, 18H). $^{13}\text{C-NMR}$: δ = 171.8, 126.3, 80.8, 65.2, 38.6, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.1, 28.9, 28.8, 26.2, 19.0.

BEISPIEL 9

Darstellung von Ambrettolid durch Diin-Metathese und anschließende Halbhydrierung



Eine Lösung des Diins **3** (1.0 g), Mo(CO)₆ (42 mg) und p-Chlorphenol (425 mg) in Chlorbenzol (150 mL) wird 19 h auf 120°C erhitzt. Während der Reaktionszeit wird ein leichter Argonstrom über eine Gaseinleitung durch das Reaktionsgemisch geleitet. Zur Aufarbeitung werden flüchtige Bestandteile im Vakuum abkondensiert und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Eluationsmittel Hexan/t-Butylmethylether 20/1). Man erhält das Cycloalkin **4** als farblosen Syrup (568 mg, 69%), welcher

die folgenden analytischen Daten aufweist: $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4.10$ (t, 2H, $J = 5.2$), 2.28 (t, 2H, $J = 7$), 2.13 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.15 (m, 14H). $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 174.4$, 80.7, 80.6, 64.3, 35.0, 28.8, 28.7, 28.5, 28.46, 28.40, 27.4, 25.3, 19.1, 18.9.

Ein Reaktionsgemisch bestehend aus Cycloalkin 4 (154 mg), Chinolin (60 μL) und Lindlar Katalysator (= 5% Pd auf Calciumcarbonat, vergiftet mit Blei) (60 mg) in Hexan (3 mL) wird 1.5 h unter einer Atmosphäre von Wasserstoff (1 atm) gerührt. Man filtriert den Katalysator ab, wäscht das Filtrat mit wässriger HCl (5%), trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Anschließende Säulenchromatographie (Eluationsmittel Hexan/*t*-Butylmethylether 20/1) ergibt Ambrettolid 5 (138 mg, 92%). $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 174.3$, 130.5, 130.4, 64.1, 34.9, 29.8, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 28.7, 28.0, 27.3, 27.1, 25.7, 25.6.

BEISPIEL 10

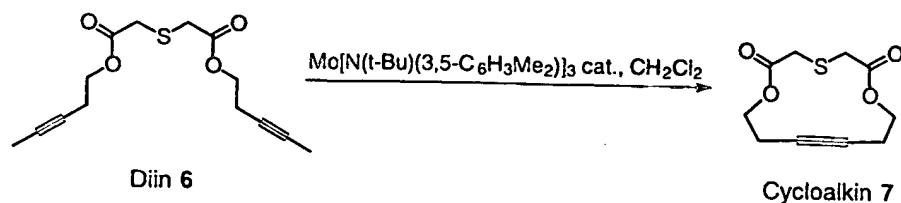
Cyclisierung von Hexandicarbonsäure bis(3-pentynyl)ester mit Hilfe von $\text{Mo}[\text{N}(\text{t-Bu})(3,5\text{-C}_6\text{H}_3\text{Me}_2)]_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ als Diin-Metathesekatalysator

Ein Reaktionsgemisch bestehend aus Hexandicarbonsäure bis(3-pentynyl)ester (60 mg) und $\text{Mo}[\text{N}(\text{t-Bu})(3,5\text{-C}_6\text{H}_3\text{Me}_2)]_3$ (13.5 mg) (dargestellt gemäß der Literatur: C. E. Laplaza et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8623) in Toluol (15 mL) und CH_2Cl_2 (50 μL) wird 19 h unter Argon auf Rückfluß erhitzt. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, reinigt den verbleibenden Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 4/1), und erhält das gewünschte Cycloalkin als farblose Kristalle (38.8 mg, 80 %). Analytische Daten wie unter Beispiel 1 angeführt.

Anstelle von CH_2Cl_2 können zur Aktivierung der Molybdänkomponente auch CHCl_3 , CCl_4 , CH_2Br_2 , CH_2I_2 , α,α -Dichlortoluol oder Trimethylchlorsilan verwendet werden. Die Reaktion kann analog in Dichlormethan als Lösungsmittel durchgeführt werden.

BEISPIEL 11

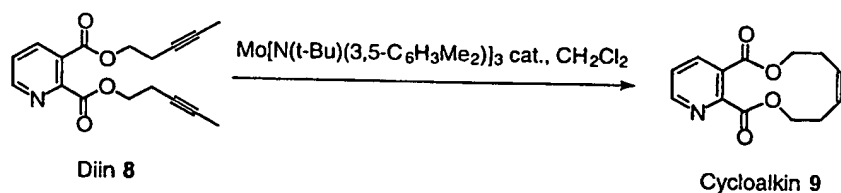
Diin-Metathese mit Hilfe von $\text{Mo}[\text{N}(\text{t-Bu})(3,5\text{-C}_6\text{H}_3\text{Me}_2)]_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$



Ein Reaktionsgemisch bestehend aus Diin 6 (91.5 mg) und $\text{Mo}[\text{N}(\text{t-Bu})(3,5\text{-C}_6\text{H}_3\text{Me}_2)]_3$ (20.2 mg) (dargestellt gemäß der Literatur: C. E. Laplaza et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8623) in Toluol (15 mL) und CH_2Cl_2 (50 μL) wird 22 h unter Argon auf 80°C erhitzt. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, reinigt den verbleibenden Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 8/1) und erhält das gewünschte Cycloalkin 7 als farblosen Syrup (62 mg, 84 %). Analytische Daten: $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4.28$ (t, 4H, $J = 5.4$), 3.43 (s, 4H), 2.49 (t, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 169.4$, 78.1, 62.9, 34.6 (2x), 19.6. MS: m/z (rel. Intensität): 228 (56, $[\text{M}^+]$), 78 (100).

BEISPIEL 12

Diin-Metathese mit Hilfe von $\text{Mo}[\text{N}(\text{t-Bu})(3,5\text{-C}_6\text{H}_3\text{Me}_2)]_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$

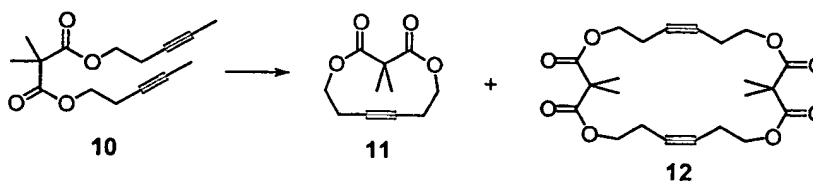


Ein Reaktionsgemisch bestehend aus Diin 8 (511 mg) und $\text{Mo}[\text{N}(\text{t-Bu})(3,5\text{-C}_6\text{H}_3\text{Me}_2)]_3$ (104.4 mg) (dargestellt gemäß der Literatur: C. E. Laplaza et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8623) in Toluol (82 mL) und CH_2Cl_2 (160 μL) wird 20 h unter Argon auf 80°C erhitzt. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, reinigt den verbleibenden Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 4/1) und erhält das gewünschte Cycloalkin 9 als farblosen Syrup (369 mg, 88 %). Analytische Daten: $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 8.76$ (dd, 1H, $J = 4.9$,

1.9), 8.12 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.5$), 7.52 (dd, 1H, $J = 4.9$), 4.63 (t, 2H, $J = 5.5$), 4.42 (t, 2H, $J = 5.6$), 2.57 (m, 4H). ^{13}C -NMR: $\delta = 166.1, 165.8, 151.1, 151.0, 137.1, 128.7, 125.1, 79.2, 78.8, 63.4, 63.1, 20.0, 19.4$. MS: m/z (rel. Intensität): 245 (2, $[\text{M}^+]$), 78 (100).

BEISPIEL 13

Darstellung eines 11-gliedrigen Cycloalkins: Cyclisierung und Cycloaddimerisierung von Dimethylmalonsäure bis(3-pentynyl)ester

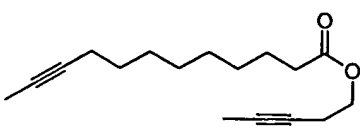
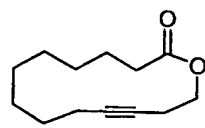
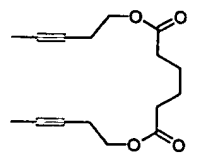
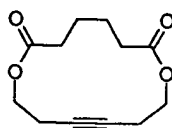
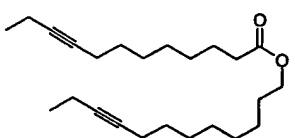
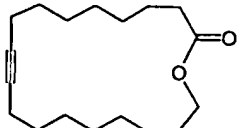
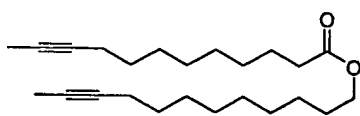
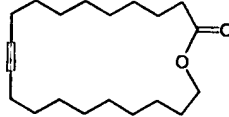
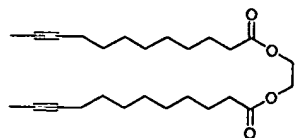
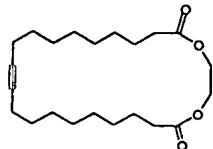
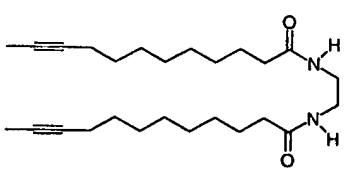
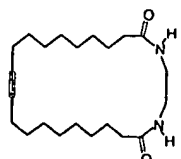
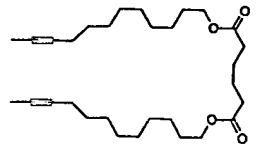
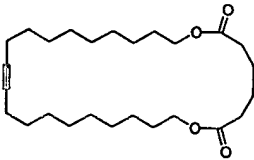
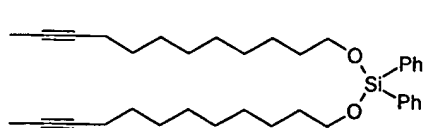
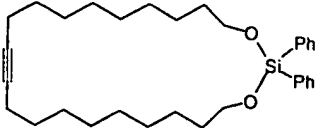
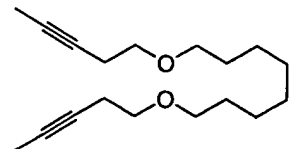
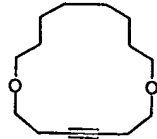


Eine Lösung von Dimethylmalonsäure bis(3-pentynyl)ester **10** (262 mg) und $\text{W}(\equiv\text{CCMe}_3)(\text{OCMe}_3)_3$ (28 mg) in Chlorbenzol (60 mL) rührt man 1 h bei 80°C unter Argon. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bei 12 mbar und säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes isoliert man wachsartig kristallines Cycloalkin **11** (97 mg, 47 %) sowie kristallines Cycloalkadiin **12** (87 mg, 42 %) und gewinnt wenig Diin **10** zurück (37 mg, 14 %).

Daten des Cycloalkins **11**: ^1H -NMR: $\delta = 4.29$ (t, 4H, $J = 5.8$), 2.43 (t, 4H), 1.43 (s, 6H).- ^{13}C -NMR: $\delta = 172.0, 79.8, 61.8, 50.0, 22.1, 19.7$.- MS, m/z (rel. Intensität): 152 (2) $[\text{M}-58]$, 137 (3), 111 (5), 87 (5), 78 (100), 70 (49), 66 (17), 65 (18), 41 (16).- $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (210.2) ber.: C 62.85. H 6.71; gef.: C 63.01. H 6.67.

Daten des Cycloalkadiins **12**: ^1H -NMR: $\delta = 4.15$ (t, 8H, $J = 6.8$), 2.53 (t, 8H), 1.43 (s, 12H).- ^{13}C -NMR: $\delta = 172.4, 77.3, 63.5, 49.4, 22.5, 18.8$.- MS, m/z (rel. Intensität): 420 (5) $[\text{M}^+]$, 174 (8), 156 (48), 141 (14), 115 (7), 87 (10), 78 (100), 70 (34), 69 (31), 66 (13), 65 (11), 41 (19).

Tabelle 1. Synthese funktionalisierter, makrocyclischer Cycloalkine durch ringschließende Metathese von Diinen unter Nutzung von $W(\equiv CMe_3)(OCMe_3)_3$ als Katalysator.

Substrat	Produkt	Ausbeute
		52%
		79%
		69%
		52%
		97%
		>90%
		52%
		55%
		20%

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Darstellung von carbo- oder heterocyclischen Produkten mit 9 oder mehr Ringatomen durch ringschließende Metathesereaktionen, dadurch gekennzeichnet, daß Diin-Substrate in Gegenwart von einem oder mehreren homogen oder heterogen im Reaktionsmedium vorliegenden Alkinmetathese-Katalysatoren umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Darstellung von carbo- oder heterocyclischen Produkten mit 12 oder mehr Ringatomen.
3. Verfahren nach Anspruch 1-2, wobei die Diin-Substrate eine oder mehrere funktionelle Gruppen in Form von Substituenten an der Kette oder Heteroatomen innerhalb der Kette enthalten; die genannten funktionellen Gruppen umfassen verzweigte oder unverzweigte Alkylreste, aromatische oder nicht aromatische carbocyclische Ringe, aromatische oder nicht aromatische Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefel- oder Phosphorhaltige heterocyclische Ringe, Carbonsäuren, Ester, Ether, Epoxide, Silylether, Thioether, Thioacetale, Disulfide, Alkohole, Anhydride, Imine, Silylether, Silylenolether, Ammoniumsalze, Amine, Amide, Nitrile, Perfluoralkyl-Gruppen, gem-Dialkylgruppen, Alkene, Halogene, Ketone, Ketale, Aldehyde, Acetale, Carbamate, Carbonate, Urethane, Harnstoffe, Sulfonate, Sulfone, Sulfonamide, Sulfoxide, Phosphate, Phosphonate, Nitro-Gruppen, Organosilan-Einheiten oder Metallzentren.
4. Verfahren nach Anspruch 1-3, wobei der verwendete Alkin-Metathesekatalysator ein Übergangsmetall-Alkylidin Komplex ist.
5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei der Übergangsmetall-Alkylidinkomplex in situ im Reaktionsmedium gebildet wird.
6. Verfahren nach Anspruch 4, wobei der als Katalysator verwendete Übergangsmetall-Alkylidin Komplex eine Verbindung vom Typ $M(\equiv CR^1)(OR^2)_3$ ist, mit

M = Mo, W

R¹ = C1-C20 Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkylthio, Dialkylamino

R² = C1-C20 Alkyl, Aryl

7. Verfahren nach Anspruch 6 mit

M = W

R¹ = CMe₃, Ph

R² = CMe₃, CH(CF₃)₂, CMe₂CF₃, CMe(CF₃)₂, C(CF₃)₃, C₆H₃Me₂, C₆H₃i-Pr₂,
C₆H₃t-Bu₂

8. Verfahren nach Anspruch 4, wobei der als Katalysator verwendete Übergangsmetall-Alkylidin Komplex eine Verbindung vom Typ Re(≡CR¹)(=NAr)(OR²)₂ ist, mit

R¹ = C1-C20 Alkyl, Aryl, Alkenyl

Ar = C6-C20 Aryl

R² = C1-C20 Alkyl, Aryl

9. Verfahren nach Anspruch 8 mit

R¹ = CMe₃, Ph

Ar = C6-C20 Aryl

R² = CMe₃, CH(CF₃)₂, CMe₂CF₃, CMe(CF₃)₂, C(CF₃)₃, C₆H₃Me₂, C₆H₃i-Pr₂,
C₆H₃t-Bu₂

10. Verfahren nach Anspruch 1-3, wobei der verwendete Alkin-Metathesekatalysator ein Komplex mit Metall≡Metall Dreifachbindung ist.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei der verwendete Alkin-Metathesekatalysator ein Komplex vom Typ (RO)₃M≡M(OR)₃ ist, mit

M = Mo, W

R = C1-C20 Alkyl

12. Verfahren nach Anspruch 10 mit

R = CMe₃, CH(CF₃)₂, CMe₂CF₃, CMe(CF₃)₂, C(CF₃)₃

13. Verfahren nach Anspruch 1-3, wobei der Alkinmetathesekatalysator aus $M[N(R^1)Ar]_3$ und einer Halogenverbindung vom Typ R^2EX_2 oder R^3SiX gebildet wird, mit

$M = Mo, W$

$R^1 = C1-C20$ Alkyl, sec-Alkyl, t-Alkyl, Cycloalkyl

$Ar = C6-C20$ Aryl

$R^2 = H, F, Cl, Br, I, C1-C20$ Alkyl, Aryl

$E = C, Si$

$R^3 = C1-C20$ Alkyl, Aryl

$X = F, Cl, Br, I$

14. Verfahren nach Anspruch 13 mit

$M = Mo$

$R^1 = t-Bu, i-Pr$

$Ar = C_6H_5, C_6H_4Me, C_6H_3Me_2, C_6H_3(iPr)_2, C_6H_3(t-Bu)_2, C_6H_2Me_3$

$R^2 = H, F, Cl, Br, I, C_6H_5$

$R^3 = Me, t-Bu, Ph, i-Pr$

15. Verfahren nach Anspruch 1-14, wobei die Diin-Substrate durch ein oder mehrere strukturelle Elemente konformativ für den Ringschluß präorganisiert sind; die genannten strukturellen Elemente umfassen chirale Zentren, Wasserstoffbrückenbindungen, supramolekulare Strukturen, rigide Rückgrade, Koordination an Metallzentren.
16. Verfahren nach Anspruch 1-14, wobei die Diin-Substrate konformativ flexibel sind.
17. Verfahren nach Anspruch 1-16, wobei die Diin-Substrate in trägergebundener Form eingesetzt werden.
18. Verfahren nach Anspruch 1-17, wobei durch Wahl der Konzentration der Diin-Substrate in Lösung die Bildung des makrocyclischen Cycloalkins begünstigt ist.

19. Verfahren nach Anspruch 1-18, wobei die Reaktion bei Drücken kleiner als Atmosphärendruck durchgeführt wird.
20. Verfahren nach Anspruch 1-18, wobei durch das Durchleiten eines inerten Gasstroms durch das Reaktionsmedium Nebenprodukte abgeführt werden.
21. Verfahren nach Anspruch 1-20, wobei durch Additiva die Aktivität der verwendeten Katalysatoren erhöht wird.
22. Verfahren nach Anspruch 21, wobei als Additiva Phenole, geminal-Dihalogenalkane (gem-Dihalogenalkane) oder Halogensilane eingesetzt werden.
23. Verfahren nach Anspruch 22, wobei als Additiva Phenol, Trifluormethylphenol, Bis(trifluormethyl)phenol, Fluorphenol, Difluorphenol, Pentafluorphenol, Chlorphenol, Dichlorphenol, Pentachlorphenol, Dichlormethan, Dibrommethan, Diiodmethan, Chloroform, Bromoform, Iodoform, Tetrachlorkohlenstoff, Tetrabromkohlenstoff, Tetraiodkohlenstoff, α,α -Dichlortoluol, Trimethylchlorsilan, Dimethyldichlorsilan, Trimethylbromsilan, Dimethyl(t-butyl)chlorsilan, Dimethylphenylchlorsilan eingesetzt werden.
24. Verfahren nach Anspruch 1-23, wobei die Diin-Substrate cyclodimerisiert werden.
25. Verfahren zur Darstellung von carbo- oder heterocyclischen Cycloalkenen mit 9 oder mehr Ringatomen, dadurch gekennzeichnet, daß nach Anspruch 1-24 dargestellte Cycloalkine selektiv in Cycloalkene mit einheitlicher Konfiguration der Doppelbindung überführt werden.
26. Verfahren nach Anspruch 25 zur Herstellung von Cycloalkenen mit (Z)-konfigurierter Doppelbindung.
27. Verfahren zur Darstellung von Epothilon oder Epothilon-Analoga, dadurch gekennzeichnet, daß ein funktionalisiertes Cycloalkin nach Anspruch 2

hergestellt und im Anschluß nach bekannten Verfahren in Epothilon oder Epothilon-Analoga umgesetzt wird.

28. Verfahren nach Anspruch 1-27, wobei die carbo- oder heterocyclischen Produkte Antibiotika, Pharmaka für die Human- oder Veterinärmedizin, Agrochemikalien, Pheromone, Kronenether, Geruchsstoffe, Parfuminhaltsstoffe, oder Geschmacksstoffe sind.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07B37/10 / D245/02, C07D313/00, C07D321/00, C07D23/00, C07D327/10, C07D491/056				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07B C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	A. FÜRSTNER: "Conformationally unbiased macrocyclization reactions by ring closing metathesis" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 61, no. 12, 1996, pages 3942-3943, XP002077144 EASTON US	1,25		
A	P. BERTINATO: "Studies toward a synthesis of epothilone A: stereocontrolled assembly of the acyl region and models for macrocyclization" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 61, no. 23, 1996, pages 8000-8001, XP002077143 EASTON US see the whole document	27		
--- -/--				
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.				
* Special categories of cited documents :				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">27 May 1999</div>	Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">10/06/1999</div>			
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Wright, M</div>			

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. BOIVIN: "An efficient synthesis of large ring acetylenes" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 36, no. 32, 1995, pages 5737-5740, XP002103896 OXFORD GB see page 5737 - page 5738 ----	1
P,X	A. FÜRSTNER: "Ring-closing metathesis of functionalized acetylene derivatives: a new entry into cycloalkynes" ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION., vol. 37, no. 12, 3 July 1998, pages 1734-1736, XP002103897 WEINHEIM DE see the whole document -----	1-4,6,7, 16,18-20

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07B37/10 // A0245/02, C07D313/00, C07D321/00, C07D323/00,
C07D327/10, C07D491/056

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07B C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	A. FÜRSTNER: "Conformationally unbiased macrocyclization reactions by ring closing metathesis" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 61, Nr. 12, 1996, Seiten 3942-3943, XP002077144 EASTON US	1,25
A	--- P. BERTINATO: "Studies toward a synthesis of epothilone A: stereocontrolled assembly of the acyl region and models for macrocyclization" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 61, Nr. 23, 1996, Seiten 8000-8001, XP002077143 EASTON US siehe das ganze Dokument --- -/--	27

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Mai 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/06/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wright, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEFÜHRTE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	J. BOIVIN: "An efficient synthesis of large ring acetylenes" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 36, Nr. 32, 1995, Seiten 5737-5740, XP002103896 OXFORD GB siehe Seite 5737 - Seite 5738 ----	1
P,X	A. FÜRSTNER: "Ring-closing metathesis of functionalized acetylene derivatives: a new entry into cycloalkynes" ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION., Bd. 37, Nr. 12, 3. Juli 1998, Seiten 1734-1736, XP002103897 WEINHEIM DE siehe das ganze Dokument -----	1-4,6,7, 16,18-20